

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

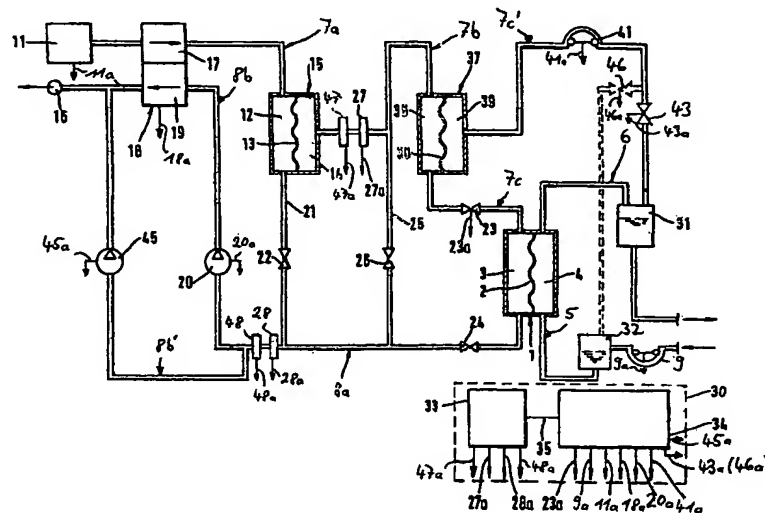
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089440 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61M 1/16** (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61342 Bad Homburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/001457**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
17. Februar 2004 (17.02.2004) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GROSS, Malte** [DE/DE]; Breslauerstrasse 44, 97424 Schweinfurt (DE). **WÜPPER, Andreas** [DE/DE]; Am Steingritz 52, 61352 Bad Homburg (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 17 024.3 11. April 2003 (11.04.2003) DE (74) Anwalt: **DREYHSIG, Jörg**; Fresenius Medical Care AG, Patentabteilung, Frankfurter Strasse 6-8, 66606 St. Wendel (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **HAEMODIALYSIS DEVICE**

(54) Bezeichnung: **BLUTBEHANDLUNGSVORRICHTUNG**



(57) Abstract: The invention relates to a blood purification device comprising a blood purification element (1) that is divided into two chambers by a semi-permeable membrane (2), the first chamber (3) forming part of a dialysate circulation and the second chamber (4) forming part of an extracorporeal blood circulation. The invention enables a simple determination of the blood purification performance of the blood purification element for a second substance, said performance being derived and deviating from a previously determined blood purification performance for a first substance. The inventive haemodialysis device permits the determination of the concentration of the second substance in the blood during haemodialysis by measurements carried out on the dialysate, without the need for intervention in the course of dialysis, which was not possible in previous methods.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet von Blutreinigungsvorrichtungen mit einem durch eine semipermeable Membran (2) in zwei Kammern geteilten Blutreinigungselement (1), deren erste Kammer (3) Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs und deren zweite Kammer (4) Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs ist. Die Erfindung ermöglicht eine einfache und unkomplizierte

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Bestimmung der Blutreinigungselemente für einen zweiten Stoff, die von einer zuvor ermittelten und von dieser abweichenden Blutreinigungselemente für einen ersten Stoff abgeleitet wird. Auf diese Weise gestattet die erfindungsgemäße Blutbehandlungsvorrichtung auch die Bestimmung der Blutkonzentration der zweiten Stoffe während der Blutbehandlung durch Messungen in der Dialysierflüssigkeit ohne Eingriff in den Behandlungsablauf, was bei bisherigen Methoden nicht möglich war.

Blutbehandlungsvorrichtung

Die Erfindung betrifft das Gebiet von Blutbehandlungsvorrichtungen mit einem Blutreinigungselement nach dem Oberbegriff des Anspruch 1.

In der Nierenersatzbehandlung werden verschiedene Verfahren eingesetzt. Bei einigen dieser Verfahren wird einem Patienten während der Behandlung kontinuierlich Blut entnommen und in einen extrakorporalen Kreislauf eingespeist. Dort durchfließt es ein Blutreinigungselement, um danach zum Patient zurückgeführt zu werden. Das Blutreinigungselement weist meist einen durch eine semipermeable Membran in zwei Kammern geteiltes Filterelement auf, dessen eine Kammer vom Blut durchströmt wird. Gegenwärtig werden hierfür vor allem Filterelemente verwendet, die viele Tausend von Hohlfasern beinhalten, deren Inneres vom Blut durchflossen wird.

Bei der Hämodialyse wird die andere Kammer von einer Reinigungsflüssigkeit (Dialysierflüssigkeit) durchflossen, die aus dem Blut zu entfernende Stoffe wie z.B. Harnstoff per Diffusion aufnimmt und bezüglich anderer, im Blut zu belassender Stoffe wie Elektrolyte eine Zusammensetzung ähnlich eines gesunden Blutbildes aufweist. Auszuscheidene Flüssigkeitsvolumina werden mittels einer Komponente, die die Ultrafiltration steuert, ebenfalls von der Blutkammer zur Dialysierflüssigkeitskammer des Filterelementes entfernt.

Bei der Hämofiltration wird die andere Kammer des Filterelementes, die fortan als erste Kammer bezeichnet wird, nicht durch eine zweite Flüssigkeit vollständig durchflossen. Vielmehr wird in diese Kammer nur Ultrafiltrat über die Membran hinzugeführt, das dann über eine Ultrafiltratableitung abgeführt wird. Dabei wird die

entfernte Flüssigkeitsmenge weit über der gehalten, die dem Patienten zur Erreichung seines Trockengewichtes entfernt werden muß. Auf diese Weise werden zu entfernende Stoffe wie Harnstoff in nennenswertem Umfang durch Konvektion mit dem Ultrafiltrat abgeführt. Gleichzeitig wird fast die gesamte Flüssigkeitsmenge durch eine Substitutionsflüssigkeit ersetzt, die dem Patienten an geeigneter Stelle über den extrakorporalen Kreislauf zurückgegeben wird.

Da Konvektion und Diffusion verschiedengroße Moleküle unterschiedlich effektiv durch die Membran entfernen können, wird auch die Kombination beider Verfahren in Form einer Hämodiafiltrationsbehandlung angewendet. Moderne Dialysemaschinen bieten hierzu die Möglichkeit, zwischen diesen Behandlungsmodi zu wechseln, ohne dass es eines komplexen Umbaus bedarf. Dabei weisen einige bekannte Geräte die Möglichkeit auf, die Dialysier- und die Substitutionsflüssigkeit online während der Behandlung aus Wasser und entsprechenden Konzentrat durch die Maschine bereitzustellen. Bei diesen Vorrichtungen ist es nicht mehr notwendig, enorme Mengen dieser Flüssigkeiten (bis ca. 200 Liter) in Form von Beuteln bereitzuhalten. Eine solche Vorrichtung ist z.B. Gegenstand der EP 0 930 080 A1.

Um den Erfolg einer Nierenersatzbehandlung überwachen zu können, ist die Bestimmung von Behandlungsparametern an solchen Blutreinigungsgeräten, insbesondere der Blutreinigungsleistung des Blutreinigungselementes, von großem Interesse. Als Blutreinigungsleistung wird zumeist die Clearance oder Dialysance des Blutreinigungselementes angegeben.

Die Clearance K ist als der Blutstrom definiert, der durch das Blutreinigungselement vollständig von einer Substanz (z.B. Harnstoff) befreit wird. Dabei wird bei einer Hämodialysebehandlung vorausgesetzt, dass die Dialysierflüssigkeit beim Eintritt in den Dialysator die zu entfernende Substanz nicht enthält. Die Clearance ist von Fläche und Material des Dialysators und den jeweiligen Betriebsbedingungen (Blut-, Dialysierflüssigkeits- und Ultrafiltrationsfluss) abhängig. Die Clearance

kommt sowohl durch Diffusion als auch durch Konvektion über die Membran des Filterelementes – des Dialysators - zustande.

Der Begriff der Clearance läßt sich auch auf Substanzen wie z.B. Natriumionen erweitern, die bereits in der Dialysierflüssigkeit vorhanden sind. In diesem Fall spricht man von der Dialysance D . Sie ist als der Blutfluss definiert, der vollständig auf das Konzentrationsniveau in der Dialysierflüssigkeit gebracht wird.

Aus der Clearance K kann die dimensionslose Größe Kt/V berechnet werden, wobei t die Behandlungsdauer und V das Verteilungsvolumen der Substanz im menschlichen Körper ist. Kt/V für Harnstoff wird weitverbreitet als Maß für die Effizienz einer Dialysebehandlung angewendet.

Die Messung der Harnstoffkonzentration ist jedoch bisher relativ aufwendig. Entweder erfordert sie die Entnahme von Blutproben, was für den Patienten mit Unannehmlichkeiten einhergeht und zudem keine schnelle, automatisierte Auswertung ermöglicht, oder sie gestaltet sich als Messung in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit immer noch recht aufwendig.

Eine Alternative besteht gegenwärtig in der Bestimmung der ionischen Dialysance. Das Grundprinzip dieser Messungen beruht auf der Tatsache, dass Harnstoff und kleine Ionen wie Na^+ etc. ein nahezu identisches Diffusionsverhalten haben. Die Konzentration dieser Ionen lässt in der Dialysierflüssigkeit leicht mit Hilfe von Messungen der elektrischen Leitfähigkeit bestimmen, welche mit relativ einfach aufgebauten Messzellen ermittelt werden kann. Anstelle der Harnstoff-Clearance wird daher zunächst die Ionen-Dialysance bestimmt. Diese kann dann – aufgrund des gleichen zu erwartenden Diffusionsverhaltens – gleich der Harnstoff-Clearance gesetzt werden.

Da die Clearance bei der Hämodialyse nur einen Spezialfall der Dialysance für den Fall darstellt, dass die betreffende Substanz nicht in der Dialysierflüssigkeit vorhan-

den ist, soll sie im Folgenden synonym mit dem Begriff Dialysance mitumfasst werden.

Im Stand der Technik finden sich diverse Veröffentlichungen zur Berechnung der Dialysance (z.B. J. Sargent und F. Gotch, in: Replacement of Renal Functions by Dialysis, 4. Auflage, herausgegeben von C. Jacobs et al., Kluwer, Dordrecht, 1996, S. 39ff). Ohne Ultrafiltration läßt sie sich in der sogenannten dialysatseitigen Form in der folgenden Form ausdrücken:

$$D = Qd \frac{C_{do} - C_{di}}{\alpha C_{bi} - C_{di}} \quad (1),$$

wobei

Qd: Dialysierflüssigkeitsfluß,

Cdo: Konzentration des betrachteten Stoffes in der abgeführten Dialysierflüssigkeit,

Cdi: Konzentration des betrachteten Stoffes in der zugeführten Dialysierflüssigkeit,

Cbi: Konzentration des betrachteten Stoffes im in den extrakorporalen Kreislauf einströmenden Blut (wobei nur der Volumenanteil zu betrachten ist, in dem dieser Stoff effektiv gelöst ist),

α : Gibbs-Donnan-Faktor.

Der Gibbs-Donnan Faktor berücksichtigt, dass auf der Blutseite geladene Ionen wie Na^+ teilweise an entgegengesetzt geladene, nicht dialysatorgängige Proteine gebunden werden. Dieser Effekt hat zur Folge, dass sich im diffusiven Gleichgewicht (bei verschwindenden Flüssen) im Blutplasma eine etwas höhere Ionenkonzentration als in der Dialysierflüssigkeit einstellen würde, da ein elektrisches Feld der Diffusion entgegenwirkt. Für den in der Praxis besonders relevanten Fall der Natriumionen im Blutplasma liegt α bei ca. 0,95. Sollte es die Genauigkeit nicht erfordern, kann dieser Faktor auch vernachlässigt werden.

In der Gleichung 1 können alle Größen außer Cbi leicht gemessen werden. Dazu genügt es, zwei Leitfähigkeitsmesszellen im Dialysierflüssigkeitskreislauf anzuordnen, die jeweils die Leitfähigkeiten am Eingang und Ausgang des Dialysators be-

stimmen. Letztere lassen sich leicht in die Konzentrationen C_{di} und C_{do} umrechnen. Falls die Konzentration C_{di} auch vorgegeben und daher bekannt ist, weil z.B. genau definierte Flüssigkeiten verwendet werden, kann sich die Messung von C_{di} sogar erübrigen. Der Dialysierflüssigkeitsfluss Q_d wird meist durch die Hämodialysemaschine vorgegeben und ist daher ebenfalls bekannt. Andernfalls können natürlich zusätzlich entsprechende Sensoren vorgesehen sein.

Aus praktischen Gründen sind Leitfähigkeitsmessungen auf der Blutseite aber problematisch. Es ist jedoch möglich, durch eine Änderung der Konzentration C_{di} den Term C_{bi} zu eliminieren. Dies kann z.B. in Form einer Konzentrationsstufe oder eines Bolus geschehen. Ersteres ist in der DE 39 38 662 A1 beschrieben, letzteres in der DE 197 47 360 A1 oder WO 00/02604 A1 (auf diese Schriften wird hiermit explizit Bezug genommen). Beide Möglichkeiten sollen im folgenden als Alternativen für eine Änderung der Konzentration in einer frischen Flüssigkeit gelten, die für die Blutbehandlung benötigt wird. Die Dialysance kann dann folgendermaßen bestimmt werden:

$$D = Q_d \left(1 - \frac{C_{do2} - C_{do1}}{C_{di2} - C_{di1}} \right) = Q_d \left(1 - \frac{\Delta C_{do}}{\Delta C_{di}} \right) \quad (2),$$

wobei

$C_{di1,2}$: C_{di} vor und nach (Stufe) bzw. außerhalb und während (Bolus) der Änderung

$C_{do1,2}$: C_{do} vor und nach (Stufe) bzw. außerhalb und während (Bolus) der Änderung.

Im Falle einer Stufenänderung stellen ΔC_{di} bzw. ΔC_{do} einfache Differenzen dar, im Falle der Bolusmethode wird darunter die über den Bolus integrierte Änderung relativ zu einem Basisniveau verstanden.

Mit Hilfe von D kann nun auch C_{bi} mit Gleichung (1) bestimmt werden. Dabei wäre als äquivalent anzusehen, zunächst C_{bi} als zu bestimmenden Parameter aus einer

zu Gleichung (2) entsprechenden Gleichung zu bestimmen, die aus Gleichung (1) hervorgeht, wenn D eliminiert wird.

Es sind weitere Verfahren im Stand der Technik wie die WO 98/32476 A1 oder EP 0 658 352 A1 bekannt, die nicht explizit die Gleichung (2) zur Bestimmung von D einsetzen, aber letztendlich immer auf dem Prinzip beruhen, eine Änderung einer physikalischen-chemischen Eigenschaft C_{di} herbeizuführen und die entsprechende Änderung C_{do} festzuhalten, um zu einer Aussage über die physikalisch-chemische Eigenschaft C_{bi} auf der Blutseite oder die Blutreinigungsleistung D zu gestatten.

Für die Beschreibung der Blutreinigungsleistung eines Blutreinigungselementes wie eines Dialysators wird gelegentlich auch der Massenaustausch- oder Filterkoeffizient k₀A herangezogen, der zur Dialysance D in einer festen Beziehung steht. Der Koeffizient k₀A wird allein durch den betrachteten Stoff und die verwendete Dialysatormembran bestimmt, nicht jedoch durch Behandlungsparameter wie Blut-, Dialysierflüssigkeit- oder Ultrafiltrationsfluss. Er ist das Produkt aus dem membranabhängigen Parameter k₀ und der Gesamtfläche der Membran A. Dabei entspricht k₀ dem Diffusionsstrom des betrachteten Stoffes pro Flächeneinheit der Membran, dividiert durch das Konzentrationsgefälle an der Membran. K₀A kann als maximal mögliche Dialysance im Idealfall rein diffusiven Transports bei unendlich großen Dialysierflüssigkeit- und Blutflüssen interpretiert werden.

Der Koeffizient k₀A für einen Stoff kann anhand der Messung der Dialysance D nach Gleichung (3) bestimmt werden:

$$k_0 A = \frac{Q_b Q_d}{Q_d - Q_b} \ln \frac{Q_b (D - Q_d)}{Q_d (D - Q_b)} \quad (3).$$

Im Stand der Technik werden dabei ausnahmslos Verfahren angegeben, die eine Bestimmung während einer Hämodialysebehandlung erlauben. Zwar finden sich dort auch - zum Teil unterschiedliche - Angaben, wie der während einer Hämodialysebehandlung dem Blut entzogene Ultrafiltrationsfluss Q_f in den Gleichungen (1)

oder (2) berücksichtigt werden kann. Beispielhaft sei hier die EP 1 062 960 A2 genannt, wonach Q_d durch die Summe der Flüsse Q_d und Q_f ersetzt wird. Bei einer Hämodialysebehandlung ist jedoch der Ultrafiltrationsfluss Q_f sehr klein im Vergleich zum Dialysierflüssigkeitsfluss Q_d und auch zum Blutfluss Q_b , d.h. es handelt sich um einen verhältnismäßig kleinen Störeffekt. So liegen z.B. typische Werte bei $Q_f = 15 \text{ ml/min}$, $Q_d = 500 \text{ ml/min}$ und $Q_b = 300 \text{ ml/min}$.

Für den Blutfluss Q_b in Gleichung (3) gelten ähnliche Einschränkungen wie für die Konzentration C_{bi} in Gleichung (1). In Gleichung (3) muss zum Teil nur der Volumenanteil des Blutes betrachtet werden, in dem der betrachtete Stoff effektiv gelöst ist. Je nach Stoff kann dies z.B. der Blutwasseranteil ohne oder mit Blutzellen sein. Dem Fachmann sind dabei die Wege hinreichend bekannt, den bezüglich des Vollblutflusses anteiligen Fluss auf der Basis von durchschnittlichen, angenommen oder gemessenen Daten über die Blutzusammensetzung (Hämatokrit, Proteine, etc.) abzuleiten (z.B. J. Sargent und F. Gotch, in: Replacement of Renal Functions by Dialysis, 4. Auflage, herausgegeben von C. Jacobs et al., Kluwer, Dordrecht, 1996, S. 41ff), so dass an dieser Stelle von einer näheren Erläuterung abgesehen wird.

Bei einer Nierenersatzbehandlung ist aber die Kenntnis der Leistungsfähigkeit des Blutreinigungselementes genauso von Interesse, wenn es sich um eine Hämofiltrationsbehandlung handelt – sei es allein oder in Kombination mit einer Hämodialysebehandlung in Form einer Hämodiafiltrationsbehandlung.

Wie in der vorangemeldeten deutschen Patentanmeldung 10212247.4 beschrieben wird, auf deren Offenbarungsgehalt hiermit explizit Bezug genommen wird, lassen sich die für die Hämodialyse entwickelten Verfahren auf die Hämofiltration und die Hämodiafiltration übertragen, wenn der Dialysierflüssigkeitsfluss Q_d den Substitutionsflüssigkeitsfluss enthält und die Konzentration für die frische Dialysierflüssigkeit gleich der Konzentration für die Substitutionsflüssigkeit ist. In diesem Fall ist der Dialysierflüssigkeitsfluss Q_d in den Gleichungen (1) und (2) der Summe des in die erste Kammer des Hämodialysators fließenden Flusses an Dialysierflüssigkeit,

dem Fluss Q_s der Substitutionsflüssigkeit und dem insgesamt dem Blut zu entziehenden Ultrafiltrationsfluss Q_f zu setzen.

Mit den bisher genannten Verfahren ist es – wie oben ausgeführt – möglich, die Konzentration C_{bi} eines ersten Stoffes im der Blutreinigungseinheit zuströmenden Blut und/oder die Blutreinigungsleistung der Blutreinigungseinheit aufgrund von Konzentrationsmessungen in der Dialysierflüssigkeit zu bestimmen, wobei allerdings die Konzentration des ersten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit während des Verfahrens geändert werden muss. Dies erfordert eine gewisse Mindestmesszeit für die entsprechende Einstellung oder Veränderung der Konzentration. Besonders nachteilig ist, dass mit diesen Methoden keine Stoffe zugänglich sind, die in der frischen Dialysierflüssigkeit im Allgemeinen nicht vorkommen (wie z.B. Kreatinin oder Phosphat) oder deren Variation im Sinne der Patientenverträglichkeit kritisch sein kann (wie z.B. Kalium).

Es sind andere Verfahren wie in der US 6,126,831 beschrieben bekannt, bei denen zur dialysatseitigen Messung von Blutbestandteilen der Dialysierflüssigkeitsfluss so verlangsamt oder sogar angehalten wird, dass die sich die Konzentration beider Flüssigkeiten so angleicht, dass die Konzentration in der Dialysierflüssigkeit direkt der Konzentration C_{bi} im Blut entspricht. Derartige Verfahren sind ebenfalls zeitaufwendig und gehen mit einem direkten Eingriff in die Blutbehandlung einher.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung bereitzustellen, die ohne zusätzlichen Eingriff in die mit einem Blutreinigungselement erfolgende Blutbehandlung eine Bestimmung einer weiteren, verschiedenen Blutreinigungsleistung des Blutreinigungselementes bezogen auf einen weiteren Stoff erlaubt und damit die Möglichkeit eröffnet, auch die Blutkonzentration dieses weiteren Stoffes zu bestimmen.

Die Lösung gelingt durch die Merkmale des Anspruchs 1. Vorteilhafte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung basiert auf der Beobachtung, dass heutige Hämodialysevorrichtungen oft über die Möglichkeit verfügen, in bewährter Art und Weise die Blutreinigungsleistung des Blutreinigungselementes – hier die Dialysance des Dialysators – bezogen auf einen ersten Stoff zu bestimmen. Dabei kann wie vorher beschrieben die Natriumionen-Dialysance mit Hilfe einer Veränderung der Konzentration in der frischen Dialysierflüssigkeit bestimmt werden. In diesem Fall ist es nun möglich, die zur ersten Blutreinigungsleistung verschiedene zweite Blutreinigungsleistung für einen zweiten Stoff zu bestimmen, ohne dass ein weiteres Messverfahren notwendig ist. Vielmehr kann aufgrund von in einer Auswerteeinheit hinterlegten Beziehungen zwischen den beiden Blutreinigungsleistungen, die über eine pure Identitätszuweisung bei gleichen Blutreinigungsleistungen wie im Fall von Natriumionen und Harnstoff hinausgehen, die zweite Blutreinigungsleistung direkt bestimmt werden. Diese Beziehung, die in Laborversuchen vorab ermittelt werden kann, hängt nur von der Art des verwendeten Blutreinigungselementes ab.

Die Erfindung weist dabei den Vorteil auf, dass durch die vorher erfolgte Messung der Blutreinigungsleistung für einen ersten Stoff eine individuelle Anpassung der Ist-Werte der Blutreinigungsleistung für einen zweiten Stoff ermöglicht wird, die der Veränderung der Blutreinigungsleistung eines bestimmten Blutreinigungselementes z.B. während einer Blutbehandlung ausreichend Rechnung trägt. Insofern geht die Erfindung über das bloße Berechnen der Blutreinigungsleistung für verschiedene Molekülgrößen durch Membrankenndaten hinaus.

Eine wichtige Fortbildung der Erfindung besteht darin, dass mit Hilfe eines Sensors zur Messung der Konzentration des zweiten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit und – falls die Konzentration dieses Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit nicht bekannt ist – eines entsprechenden Sensors für die frische Dialysierflüssigkeit, die Konzentration dieses Stoffes im dem Blutreinigungselement zuströmenden Blut mit Hilfe der vorher bestimmten Blutreinigungsleistung bestimmt werden kann, ohne dass ein Eingriff in die Dialysierflüssigkeitskonzentration oder die Fördergeschwindigkeiten der einzelnen Flüssigkeiten notwendig ist. Dies ist ohne Einschränkung für alle Stoffe möglich, deren Konzentration in der Dialysierflüssig-

keit messtechnisch festgestellt werden kann – unabhängig von ihrem Vorhandensein in der frischen Dialysierflüssigkeit oder einer eingeschränkten Möglichkeit der Variation.

Die Erfindung sowie eine beispielhafte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Hämodiafiltrationsvorrichtung werden anschließend anhand der Zeichnung näher erläutert. Die Zeichnung zeigt dabei eine schematisierte Darstellung dieser Ausführungsform.

Kernstück der Hämodiafiltrationsvorrichtung ist der Hämodialysator 1. Der Hämodialysator 1 ist durch eine semipermeable Membran 2 in zwei Kammern 3 und 4 eingeteilt, von denen die erste Kammer 3 Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs und die zweite Kammer 4 Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs sind.

Der extrakorporale Blutkreislauf umfasst neben anderen, nicht näher gezeigten gebräuchlichen Komponenten eine Blutzuführleitung 5 mit einer Blutförderpumpe 9 und einem arteriellen Blasenfänger 32 zum Zuführen von Blut von einem Patienten zur Kammer 4 sowie eine Blutabführleitung 6 mit einem venösen Blasenfänger 31 zur Rückführung des Blutes zum Patienten.

Der Dialysierflüssigkeitskreislauf beinhaltet eine in Abschnitte 8a, 8b eingeteilte Dialysierflüssigkeitsabführleitung, von der eine Ultrafiltratabführleitung 8b' abzweigt. Der Abschnitt 8a führt aus der ersten Kammer 3 heraus, wobei ein Ventil 24 zu Absperrung dieser Ausgangsleitung des Hämodialysators vorgesehen ist. Am Ende des Abschnitts 8a ist ein als Leitfähigkeitsmesszelle 28 zur Erfassung der elektrischen Leitfähigkeit ausgebildeter erster abstromiger Sensor vorgesehen, mit der die Ionenkonzentration bzw. vorwiegend die Natriumkonzentration C1do auf bekannte Art und Weise ermittelt werden kann. Hierzu ist die Messzelle 28 mit einer zentralen Auswerte- und Steuereinheit 30 über eine Datenleitung 28a verbunden.

Im Abschnitt 8b ist die Dialysierflüssigkeitspumpe 20 eingebaut, an die keine besonderen Genauigkeitsanforderungen gestellt werden. Sie muss lediglich eine aus-

reichende Förderkapazität bereitstellen, damit die erste Bilanzkammerhälfte 19 einer Bilanzkammer 18, die in den Abschnitt 8b geschaltet ist, in vorgegebenen Zeiten gefüllt werden kann. Die Bilanzkammer 18 dient der Gewährleistung, dass der Abschnitt 8b nur von einem Teil des abgeführten Dialysierflüssigkeitsflusses durchflossen wird, der dem der Hämodiafiltrationsvorrichtung zugeführten Flüssigkeitsfluss entspricht (Substitutionsflüssigkeit mit Fluss Q_s und frische Dialysierflüssigkeit mit Fluss Q_d). Die Bilanzkammer 18 besteht dabei zweckmäßigerweise aus zwei parallel geschalteten Bilanzkammern, damit ein praktisch konstanter Fluss gewährleistet werden kann. Der Einfachheit halber wurde auf die Darstellung der zweiten Bilanzkammer sowie der diversen Eingangs- und Ausgangsventile in der Zeichnung verzichtet.

In dem Abschnitt 8b' ist eine als volumetrische, vorzugsweise als Membranpumpe ausgebildete Förderpumpe 45 vorgesehen. Mit dieser Pumpe wird der zu entfernende Ultrafiltratfluss Q_f gefördert, der dem Patienten insgesamt entzogen werden soll. Die Bilanzkammer 18 sowie die Pumpen 20 und 45 sind mit entsprechenden Steuerleitungen 18a, 20a und 45a mit der Auswerte- und Steuereinheit 30 verbunden.

Die Abschnitte 8b und 8b' münden schließlich in einen Abfluss 16, wobei unerheblich ist, ob sich die beiden Abschnitte noch in der Vorrichtung wie gezeigt vereinigen oder nicht.

FrISChe Substitutions- und/oder Dialysierflüssigkeit wird von einer Flüssigkeitsquelle 11 bereitgestellt, die Teil eines Dialysierflüssigkeitsaufbereitungssystems ist. Zur Ausgestaltung der Flüssigkeitsquelle stehen dem Fachmann unterschiedliche Alternativen zur Verfügung. Neben einer Bereitstellung der fertigen Lösung in Beuteln ist dies insbesondere die Aufbereitung der Flüssigkeit in der Hämodiafiltrationsvorrichtung selbst aus Wasser und Konzentrat. Die Vorrichtung enthält hierfür diverse Mess- und Steuerelemente, auf deren Erläuterung an dieser Stelle abgesehen wird und die hinlänglich bekannt sind.

Der Dialysierflüssigkeitskreislauf umfasst ferner die folgenden Komponenten: Die frische Dialysierflüssigkeit fließt von der Flüssigkeitsquelle 11 durch einen ersten Abschnitt 7a einer Dialysierflüssigkeitszuführleitung, an den sich die Abschnitte 7b und 7c anschließen. In den Abschnitt 7a ist die zweite Bilanzkammerhälfte 17 der Bilanzkammer 18 geschaltet. Er mündet schließlich in die erste Kammer 12 eines durch eine semipermeable Membran 13 in zwei Kammern 12 und 14 geteilten ersten Sterilfilters 15. Die Flüssigkeit verläßt nach Passage der Membran 13 die zweite Kammer 14 des ersten Sterilfilters über den Abschnitt 7b der Dialysierflüssigkeitszuführleitung, die zur ersten Kammer 36 eines durch eine semipermeable Membran 38 in zwei Kammern 36 und 39 geteilten zweiten Sterilfilters 37 führt. In den Abschnitt 7b ist ein dem ersten abstromigen Sensor 28 entsprechender erster aufstromiger Sensor 27 zur Erfassung der elektrischen Leitfähigkeit der diesen Sensor durchfließenden Flüssigkeit vorgesehen, der wiederum mit einer Datenleitung 27a mit der Auswerte- und Steuereinheit 30 verbunden ist.

Die die Membran 38 passierende Substitutionsflüssigkeit verläßt die zweite Kammer 39 des Sterilfilters 37 über die Substitutionsflüssigkeitsleitung 7c'. In diesem Abschnitt ist eine Förderpumpe 41 zur Förderung des Substitutionsflüssigkeitsflusses Q_s vorgesehen. Bevor die Substitutionsleitung 7c' in den venösen Blasenfänger 31 mündet (Postdilution), ist ein Absperrventil 43 vorgesehen. Alternativ oder zusätzlich kann vorgesehen sein (gestrichelt gezeichnet), die Substitutionsflüssigkeitsleitung 7c' in den arteriellen Blasenfänger münden zu lassen (Prädilution). In diesem Abschnitt wäre dann ein weiteres Absperrventil 46 vorgesehen.

Aus der ersten Kammer 36 des zweiten Sterilfilters 37 führt ein Abschnitt 7c der Dialysierflüssigkeitsleitung zur ersten Kammer 3 des Hämodialysators 1. Der Abschnitt 7c ist durch ein Absperrventil 23 verschließbar, das über die Steuerleitung 23a mit der Auswerte- und Steuereinheit 30 verbunden ist. Mit diesem Ventil kann somit gesteuert werden, ob eine Blutbehandlung als reine Hämofiltrationsbehandlung (Ventil geschlossen) oder als Teil einer Hämodiafiltrationsbehandlung durchgeführt werden soll (Ventil geöffnet). Es ist auch möglich, während einer Behandlung den Behandlungsmodus zu wechseln. Des Weiteren kann durch das Anhalten

der Pumpe 41 und das Schließen der Ventile 43 und 46 jederzeit eine reine Hämodialysebehandlung durchgeführt werden.

Mit Hilfe der Ventile 43 und 46 (Steuerung über Leitungen 43a und 46a) kann zwischen Prä- und Postdilution gewechselt oder sogar beides gleichzeitig ermöglicht werden. Hierzu kann vorgesehen sein, die Ventile 43 und 46 zur Flusssteuerung einzusetzen oder durch eigene Fördermittel zu ergänzen/auszutauschen um die Aufteilung des Substitutionsflüssigkeitsflusses Q_s zu erfassen.

Für hier nicht näher beschriebene Sicherheits- und Reinigungsfunktionen ist des Weiteren eine erste Bypassleitung 21 vorgesehen, die die erste Kammer 12 des ersten Sterilfilters 15 mit dem Abschnitt 8a der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung verbindet und welche durch ein Ventil 22 während des normalen Betriebs verschließbar ist. Gleiches gilt für eine zweite Bypassleitung 25, die von dem Abschnitt 7b der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung abzweigt und aufstromig ebenfalls in den Abschnitt 8a der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung mündet. Die zweite Bypassleitung ist durch ein Ventil 26 verschließbar.

Die Hämodiafiltrationsvorrichtung enthält ferner eine Auswerte- und Steuereinheit 30, die ihrerseits aus einer Auswerteeinheit 33 und einer Steuereinheit 34 besteht, die durch eine Datenleitung 35 miteinander verbunden sind. Die Steuereinheit ist über die Steuerleitungen 9a, 11a, 18a, 20a, 23a, 41a, 43a, 45a und 46a mit den diversen Steuerelementen der Hämodiafiltrationsvorrichtung verbunden, um deren Betrieb steuern zu können. Dabei wurden nur die Steuerelemente/-leitungen erwähnt, die für das Verständnis der Erfindung erforderlich sind.

Die Auswerteeinheit ist über Datenleitungen mit einigen Sensoren verbunden. Im vorliegenden Fall sind dies im Besonderen die beiden Leitfähigkeitssensoren 27 und 28. Des Weiteren sind ein zweiter aufstromiger Sensor 47 und ein zweiter abstromiger Sensor 48 zur Erfassung der Konzentration eines zweiten Stoffes wie z.B. Kalium, Calcium, Phosphat, Kreatinin oder Glukose im Dialysierflüssigkeitskreislauf vorgesehen. Zur Ausgestaltung derartiger zweiter Sensoren 47 und 48

sind dem Fachmann verschiedenste, dem Zweck angepasste Ausführungsformen geläufig. Die Sensoren 47 und 48 sind über Datenleitungen 47a und 48a mit der Auswerteeinheit 33 verbunden. Der Einsatz eines zweiten aufstromigen Sensors kann sich in dem Fall erübrigen, in dem die Konzentration des zweiten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit bekannt ist. Dies kann insbesondere dann mit hoher Genauigkeit ausgenutzt werden, wenn der zweite Stoff in der frischen Dialysierflüssigkeit gar nicht enthalten ist, wie z.B. bei Körperausscheidungsprodukten wie Kreatinin.

Das Volumen einer Bilanzkammerfüllung ist sehr genau bekannt. Über die Frequenz der Bilanzkammertakte kann der Fluss Q_s+Q_d sehr genau bestimmt werden. Die Pumpe 45 ist volumetrisch und kann damit ebenfalls genutzt werden, um – wie hier als Membranpumpe über die Frequenz der Pumphübe und das bekannte Hubvolumen - den Fluss Q_f zu bestimmen. Dies beseitigt Ungenauigkeiten, die z.B. durch eine als Rollenpumpe gestaltete Substitutionsflüssigkeitspumpe 41 entstehen, deren Fördermenge aufgrund von Toleranzschwankungen des Pumpschlauchsegments und auch durch Ladedruckschwankungen in einem gewissen Bereich schwanken kann.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist geeignet, die folgenden Verfahrensschritte durchzuführen. Dabei sei der Einfachheit halber zunächst angenommen, dass während der Erfassung der Messwerte eine reine Hämodialysebehandlung ohne Ultrafiltration durchgeführt wird, also $Q_s=Q_f=0$ ist.

Die Flüssigkeitsquelle 11 wird so angesteuert, dass sie Dialysierflüssigkeit mit einer Natriumkonzentration C_{1di1} bereitstellt. Diese Konzentration wird über den ersten aufstromigen Sensor 27 aufgezeichnet und an die Auswerteeinheit 33 übermittelt. An den Fördereinrichtungen/Pumpen 9, 18, 20, 41 und 45 werden die Flüssigkeitsflüsse Q_b und Q_d eingestellt sowie die Ventile 23, 43 und 46 für die Betriebsart der Hämodialyse geöffnet bzw. geschlossen. Die Werte für Q_b und Q_d werden außerdem von der Steuereinheit 34 an die Auswerteeinheit 33 übermittelt. Die Natrium-

konzentrationswerte C1do1 werden durch den ersten abstromigen Sensor 28 aufgezeichnet und an die Auswerteeinheit 33 übermittelt.

Zu einem Zeitpunkt, an dem der Steuerablauf dies automatisiert vorsieht oder dies aus einem anderen Grund (z.B. manuell) veranlasst wurde, führt die Flüssigkeitsquelle 11 auf Anweisung der Steuereinheit 34 eine Änderung der Natriumkonzentration der Dialysierflüssigkeit z.B. in Bolusform durch, d.h. die Natriumkonzentration wird kurzzeitig verändert und nimmt danach wieder den Ausgangswert an. Die entsprechenden Konzentrationen C1di2 und C1do2 werden aufgezeichnet und an die Auswerteeinheit 33 übermittelt. Nach dem Abklingen des Bolus bestimmt die Auswerteeinheit 33 die Ionen-Dialysance bzw. Natriumionen-Dialysance D1 der Hämodiafiltrationsvorrichtung als Blutreinigungsleistung L1 des Blutreinigungselementes 1 für einen ersten Stoff in der bekannten Art und Weise mit Hilfe von Gleichung (2). Dieser Wert kann dann über eine nicht gezeigte Anzeigeeinheit, die meist sowie Teil derartiger Blutbehandlungsvorrichtungen ist, angezeigt werden. Der gemessene Wert Dialysance D1 wird im Folgenden als effektive Dialysance D1eff bezeichnet, um sie von der aufgrund der Kenntnis des Membranmaterials zu erwartenden, theoretischen Dialysance D1th abgrenzen zu können.

Zur Bestimmung der Blutreinigungsleistung L2 des Blutreinigungselementes 1 für einen zweiten Stoff ist die Auswerteeinheit 33 erfindungsgemäß geeignet, eins der beiden im folgenden beschriebenen Verfahren anzuwenden. Bei beiden Verfahren wird von der Auswerteeinheit von vorher ermittelten Massenaustauschkoeffizienten $k_{0A1,2}$ für die beiden zu betrachtenden Stoffe ausgegangen, die in einer festgelegten Beziehung zueinander stehen:

$$k_{0A2} = f \cdot k_{0A1} \quad (4).$$

Für einen von der Anmelderin unter der Bezeichnung F60 vertriebenen Dialysefilter konnte z.B. für Harnstoff (beziehungsweise Natrium) als ersten Stoff und für Kalium als zweiten Stoff Werte von $k_{0A1}=734.7\text{ml/min}$ sowie $f=1,08$ gefunden werden.

Entweder sind diese Werte oder die Werte von k_{0A1} und k_{0A2} in der Auswerteeinheit 33 hinterlegt.

Mit Hilfe der bekannten Werte kann die Auswerteeinheit 33 durch Auflösung der Gleichung (3) die entsprechenden theoretischen Dialysance-Werte D_{1th} und D_{2th} bestimmen, da die Werte für den Blutfluss Q_b und den Dialysierflüssigkeitsfluss Q_d ebenfalls in der Auswerteeinheit 33 abgelegt sind. Mit Hilfe des gemessenen, effektiven Dialysance-Wertes D_{1eff} für Natrium kann nun der effektive Dialysance-Wert D_{2eff} für Kalium mit Gleichung (5) ermittelt werden:

$$D_{2eff} = D_{1eff} \frac{D_{2th}}{D_{1th}} \quad (5).$$

Andererseits ist es auch möglich, dass die Auswerteeinheit 33 zunächst anhand der gemessenen Dialysance D_{1eff} für Natrium den entsprechenden effektiven Massenaustauschkoeffizienten k_{0A1eff} mit Hilfe von Gleichung (3) bestimmt. Der hinterlegte Werte für f wird dann dazu verwendet, mit Gleichung (4) den effektiven Massenaustauschkoeffizienten k_{0A2eff} für Kalium zu bestimmen. Dieser wird dann wiederum verwendet, um mit Hilfe von Gleichung (3) die zu bestimmende effektive Dialysance D_{2eff} für Kalium zu bestimmen. Im Gegensatz zur ersten Methode braucht in diesem Fall nur der Faktor f und nicht zusätzlich der Wert für k_{0A1th} hinterlegt zu werden.

Die hinterlegten Werte für k_{0A} können für eine Serie von Dialysatoren, die sich nur in der aktiven Membranfläche A unterscheiden, aber die gleiche Membranart aufweisen, dahingehend gespeichert werden, dass nur ein membranspezifischer Wert (wie k_0) hinterlegt zu werden braucht, während sich die anderen Werte durch die Proportionalität zu A entsprechend berechnen lassen. Bei der zweiten Methode ist dies nicht erforderlich, da der Faktor f unabhängig von der aktiven Membranfläche A ist.

Es liegt auf der Hand, dass die Berechnungen für jeden zweiten Stoff durchgeführt werden können, für die entsprechende Daten nach Gleichung (4) vorliegen. So gilt

z.B. für die F60-Membran $f=0,52$ für Glukose, $f=0,71$ für Kreatinin und $f=0,66$ für Phosphat.

Nachdem die Auswerteeinheit 33 die Dialysance D_{2eff} als Blutreinigungselement 1 bezogen auf einen zweiten Stoff bestimmt hat, kann dieser auf einer Anzeigeeinheit dem Benutzer ebenfalls zur Kenntnis gebracht werden.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung wird der ermittelte Wert von D_{2eff} verwendet, um die Konzentration C_{2bi} des zweiten Stoffes in der Blutzufuhrleitung 5 zu bestimmen. Hierzu werden die Messwerte der zweiten aufstromigen und abstromigen Sensoren 47 und 48, die die Konzentrationen C_{2di} und C_{2do} des zweiten Stoffes in der frischen und verbrauchten Dialysierflüssigkeit feststellen, durch die Auswerteeinheit 33 erfasst. Hierfür ist keinerlei Eingriff in den Behandlungsablauf notwendig. Die Auswerteeinheit bestimmt dann C_{2bi} durch Auflösung von Gleichung (1) nach C_{bi} .

Die beiden beschriebenen Verfahren zur Anwendung der Gleichung (4) führen bei der Anwendung auf "ideale" Systeme zu gleichen numerischen Ergebnissen. In der praktischen Anwendung kommt es jedoch zu kleineren Abweichungen, deren Ursachen im Folgenden näher erläutert werden.

Eine der Hauptursachen für die Abweichungen liegt in dem Umstand, dass in einem realen Dialysesystem eine Rezirkulation von gereinigtem Blut auftritt, wodurch die theoretisch erreichbare Dialysance D_{th} vermindert wird. Per Messung ist nur die entsprechend verminderte effektive Dialysance D_{eff} feststellbar. Die Rezirkulation kann dabei in dem Patientengefäß - meist einer arterio-venösen Fistel - auftreten, dem das Blut entnommen und wieder zurückgegeben wird. In diesem Fall kann gereinigtes Blut unmittelbar zum Dialysator 1 zurückkehren. Diese sogenannte Fistelrezirkulation kann jedoch durch eine geeignete Wahl des Blutflusses Q_b weitgehend vermieden werden, solange der Blutfluss Q_b kleiner als dem der Fistel zufließenden Blutfluss ist. Ein Teil des gereinigten Blutes kehrt jedoch als sogenannte

kardiopulmonäre Rezirkulation direkt über das Gefäßsystem des Patienten zur Fistel zurück, ohne einen Stoffwechsel durchlaufen zu haben. Dieser Teil der Rezirkulation tritt inhärent auf und kann nicht vermieden werden, auch wenn es sich um keinen dominierenden Effekt handelt.

Der Einfluss der Rezirkulation auf die Dialysance oder Clearance ist unter anderem von H.D. Polaschegg und N.W. Levin (in "Replacement of Renal Functions by Dialysis", 4. Auflage, herausgegeben von C. Jacobs et al. , Kluwer, Dordrecht, 1996, S. 371) beschrieben worden. Danach gibt es den folgenden Zusammenhang zwischen der durch die Rezirkulation R verminderten effektiven Dialysance D_{eff} und der entsprechenden Dialysance D_{th} ohne Rezirkulation für den gleichen Dialysator und die gleichen Flussverhältnisse:

$$D_{eff} = D_{th} \frac{1 - R}{1 - R(1 - \frac{D_{th}}{Q_b})} \quad (6),$$

wobei R den Anteil des rezirkulierten Blutes zwischen 0 und 1 an dem Blutfluss Q_b angibt. Falls die Rezirkulation R bekannt ist (durch andere Messverfahren), kann Gleichung (6) für die Verbesserung der Genauigkeit von D_{2eff} berücksichtigt werden.

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Rechenmethoden werden dadurch verursacht, dass die verwendeten Parameter wie Flüssigkeitsflüsse oder auch die Werte für k_0A und/oder f nur innerhalb gewisser Fehlergrenzen bekannt sind. Dies führt durch den Eingang des Ist-Wertes D_{1eff} für die Dialysance für den ersten Stoff zu unterschiedlichen Folgefehlern für D_{2eff} , deren Einfluss jedoch begrenzt ist und durch Kalibrierungsmessungen im Labor vorab untersucht werden kann.

Die Erfindung kann nicht nur bei der reinen Hämodialyse, sondern auch im Fall einer nicht ausgeschalteten Ultrafiltration ($Q_f > 0$) und/oder der Hämodiafiltration ($Q_s > 0$) angewendet werden. Wie in der deutschen Patentanmeldung 10212247.4 ausgeführt werden dazu der Auswerteeinheit 33 über die Leitung 35 nicht nur die

Werte für Q_d und Q_b , sondern auch für Q_f und für Q_s übermittelt. Die Auswerteeinheit 33 kann dann den diffusiven Teil der Dialysance anhand Gleichung (6) bestimmen:

$$D_{diff} = \frac{Q_b + \kappa Q_s}{Q_b - Q_f - (1 - \kappa) Q_s} \left(\frac{Q_b + \kappa Q_s}{Q_b} D - Q_f - Q_s \right) \quad (6),$$

wobei $\kappa=1$ bei Prädilution und $\kappa=0$ bei Postdilution. Daraufhin kann der Membranaustauschkoeffizient k_{0A} bestimmt werden, für den nur der diffusive Teil der Dialysance relevant ist:

$$k_{0A} = \frac{(Q_b + \kappa Q_s) Q_d}{Q_d - Q_b - \kappa Q_s} \ln \frac{\frac{D_{diff}}{Q_d} - 1}{\frac{D_{diff}}{Q_b + \kappa Q_s} - 1} \quad (7).$$

Gleichung (7) entspricht einer Verallgemeinerung von Gleichung (3).

Die in der Zeichnung dargestellte Ausführungsform weist erste und zweite aufstromige Sensoren 27 und 47 zur Messung der Konzentrationen C_{1di} des ersten Stoffes und C_{2di} des zweiten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit auf. Alternativ zu diesen aufstromigen Sensoren können zur Messung der Konzentrationen in der frischen Dialysierflüssigkeit auch die abstromigen Sensoren 28 und 48 eingesetzt werden, wenn die frische Dialysierflüssigkeit unter Umgehung des Dialysators direkt zu den abstromigen Sensoren geleitet wird. Dies kann durch Öffnung der Bypass-Ventile 22 oder 26 geschehen.

Diese alternative Ausführungsform ist insbesondere für die Messung des zweiten Stoffes nicht mit besonderen Nachteilen verbunden. Da die Konzentration des zweiten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit in den meisten Fällen konstant bleibt, ist nur eine einzige Messung am Beginn der Behandlung erforderlich. Sollte sich diese Konzentration aufgrund einer gesteuerten Variation während einer Blutbehandlung dennoch ändern, kann die Messung jeweils durch eine kurze Schaltung

in den Bypass aktualisiert werden. Falls bei der Blutbehandlungsvorrichtung eine solche Bypass-Schaltung aufgrund von anderen Verfahrensschritten periodisch durchgeführt wird (z.B. zur der Spülung des ersten Sterilfilters 15), kann die Messung des zweiten Stoffes ohne zusätzliche Verfahrensschritte gleichzeitig durchgeführt werden.

Die Erfindung ermöglicht damit eine einfache und unkomplizierte Bestimmung der Blutreinigungsleistung eines Blutreinigungselementes für einen zweiten Stoff, nachdem die davon abweichende Blutreinigungsleistung für einen ersten Stoff zuvor ermittelt wurde. Des Weiteren wird die Bestimmung der Blutkonzentration von Stoffen durch Messungen in der Dialysierflüssigkeit ermöglicht, die vorher aufgrund der schlechten Zugänglichkeit der aktuellen Blutreinigungsleistung des Blutreinigungselementes bezogen auf diese Stoffe nicht möglich war. Dies gestattet eine patientenverträglichere Blutbehandlung.

Durch die Bestimmung der Kaliumkonzentration kann Arrhythmien während der Dialyse besser vorgebeugt werden. Die Überwachung der Glukosekonzentration bietet insbesondere bei diabetischen Patienten einen wichtigen Aspekt zur Vermeidung von Komplikationen. Die Kenntnis der Calciumkonzentration im Blut ist besonders wichtig beim Einsatz von Citrat als Antikoagulanzmittel. In diesem Fall muss Calcium in die Blutabfuhrleitung infundiert werden, damit das Citrat vor der Rückgabe des Blutes an den Patienten gebunden wird. Dabei ist darauf zu achten, dass die Calciumkonzentration als Folgeerscheinung nicht zu hoch wird. Die Kenntnis der Phosphatkonzentration stellt ebenfalls eine wichtige Information dar, da insbesondere bei Dialysepatienten die Gefahr besteht, dass ein zu hoher Phosphatspiegel zu Ablagerungen von Calciumphosphat im Gewebe führt.

Durch die erfindungsmäße Vorrichtung stehen die entsprechenden Messwerte unmittelbar während der Blutbehandlung zur Verfügung, ohne dass es der aufwendigen Analyse von Blutproben in einem Labor bedarf.

Bezugszeichenliste

- 1 Dialysator
- 2 semipermeable Membran des Dialysators
- 3 erste Kammer des Dialysators
- 4 zweite Kammer des Dialysators
- 5 Blutzuführleitung
- 6 Blutabführleitung
- 7a erster Abschnitt der Dialysierflüssigkeitsleitung
- 7b zweiter Abschnitt der Dialysierflüssigkeitsleitung
- 7c dritter Abschnitt der Dialysierflüssigkeitsleitung
- 7c' Substitutionsflüssigkeitsleitung
- 8a erster Abschnitt der Dialysierflüssigkeitsabführleitung
- 8b zweiter Abschnitt der Dialysierflüssigkeitsabführleitung
- 8b' Ultrafiltratabführleitung für Flüssigkeitsentzug
- 9 Blutpumpe
- 11 Dialysier-/Substitutionsflüssigkeitsquelle
- 12 erste Kammer des ersten Sterilfilters
- 13 semipermeable Membran des ersten Sterilfilters
- 14 zweite Kammer des ersten Sterilfilters
- 15 erster Sterilfilter
- 16 Abfluß
- 17 zweite Bilanzkammerhälfte
- 18 Bilanzkammer
- 19 erste Bilanzkammerhälfte
- 20 Dialysierflüssigkeitumwälzpumpe
- 21 erste Bypass-Leitung
- 22 erstes Bypass-Ventil
- 23 Dialysierflüssigkeitszuführventil
- 24 Dialysierflüssigkeitsabführventil
- 25 zweite Bypass-Leitung
- 26 zweites Bypass-Ventil

- 27 erster aufstromiger Sensor zur Erfassung der Leitfähigkeit der frischen Dialysierflüssigkeit zur Feststellung der Natriumionenkonzentration
- 28 erster abstromiger Sensor zur Erfassung der Leitfähigkeit der verbrauchten Dialysierflüssigkeit zur Feststellung der Natriumionenkonzentration
- 30 Auswerte- und Steuereinheit
- 31 venöser Blasenfänger
- 32 arterieller Blasenfänger
- 33 Auswerteeinheit
- 34 Steuereinheit
- 35 Datenleitung zwischen Auswerte- und Steuereinheit
- 36 erste Kammer des ersten Sterilfilters
- 37 zweites Sterilfilter
- 38 semipermeable Membran des zweiten Sterilfilters
- 39 zweite Kammer des zweiten Sterilfilters
- 41 Substitutionsflüssigkeitspumpe
- 43 Postdilutionventil
- 45 Pumpe für Flüssigkeitsentzug
- 46 Prädilutionsventil
- 47 zweiter aufstromiger Sensor zur Erfassung der Konzentration eines zweiten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit
- 48 zweiter abstromiger Sensor zur Erfassung der Konzentration des zweiten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit

Patentansprüche

1. Blutbehandlungsvorrichtung mit einem durch eine semipermeable Membran (2) in zwei Kammern geteilten Blutreinigungselement (1), deren erste Kammer (3) Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs und deren zweite Kammer (4) Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs ist,

mit einer Dialysierflüssigkeitszuführleitung zur Zuführung frischer Dialysierflüssigkeit zur ersten Kammer (3) und/oder in den Blutkreislauf,

mit einer Dialysierflüssigkeitsabführleitung zur Abführung verbrauchter Dialysierflüssigkeit aus der ersten Kammer (3),

mit einer Steuereinheit (34) zur Steuerung der Blutbehandlungsvorrichtung,

mit einer Auswerteeinheit (33),

mit mindestens einem mit der Auswerteeinheit (33) verbundenen Sensor (27, 28) an mindestens einem des Blutkreislauf oder Dialysierflüssigkeitskreislauf zur Erfassung der Konzentration eines ersten Stoffes, der die semipermeable Membran (2) durchdringen kann,

wobei die Auswerteeinheit (33) geeignet ist, anhand der Messwerte des mindestens einen Sensors (27, 28) die Blutreinigungsleistung L1 des Blutreinigungselementes für den ersten Stoff zu bestimmen,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Auswerteeinheit (33) weiterhin geeignet ist, die von der Blutreinigungsleistung L1 für den ersten Stoff verschiedene Blutreinigungsleistung L2 des Blutreinigungselementes für einen zweiten Stoff auf der Basis der Blutreinigungsleistung L1 für den ersten Stoff zu bestimmen.

2. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutreinigungsleistung L die effektive Dialysance D_{eff} ist.
3. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (33) geeignet ist, aus der gemessenen Dialysance $D1_{eff}$ für den ersten Stoff einen effektiven Massenaustauschkoeffizienten k_{0A1eff} abzuleiten, aus dem hinterlegten Verhältnis f zwischen dem theoretischen Massenaustauschkoeffizienten k_{0A2th} des zweiten Stoffes zum theoretischen Massenaustauschkoeffizienten k_{0A1th} des ersten Stoffes durch Multiplikation mit k_{0A1eff} den effektiven Massenaustauschkoeffizienten k_{0A2eff} für den zweiten Stoff zu bestimmen und aus k_{0A2eff} die effektive Dialysance $D2_{eff}$ für den zweiten Stoff abzuleiten.
4. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (33) geeignet ist, aus den hinterlegten theoretischen Massenaustauschkoeffizienten k_{0A1th} für den ersten Stoff und k_{0A2th} für den zweiten Stoff diesen entsprechende Werte für die theoretischen Dialysancen $D1_{th}$ und $D2_{th}$ abzuleiten und die effektive Dialysance $D2_{eff}$ für den zweiten Stoff aus der gemessenen Dialysance $D1_{eff}$ für den ersten Stoff multipliziert mit dem Verhältnis $D2_{th}$ zu $D1_{th}$ zu bestimmen.
5. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Sensor ein erster abstromigen Sensor (28) an der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung (8a) zur Messung der Konzentration des ersten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit ist.

6. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner eine mit der Steuereinheit (34) verbundene Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit (11) umfasst.
7. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (33) und die Steuereinheit (34) geeignet sind, die Bestimmung der Blutreinigungsleistung L1 für den ersten Stoffes durch folgendes Verfahren durchzuführen:

Hinterlegung der Konzentration C1di1 des ersten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit in der Auswerteeinheit (33),

Messung der Konzentration C1do1 des ersten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit mit dem ersten abstromigen Sensor (28) und Hinterlegung von C1do1 in der Auswerteeinheit (33),

Veränderung der Konzentration C1di des ersten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit durch die Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit (11) auf Veranlassung der Steuereinheit (34),

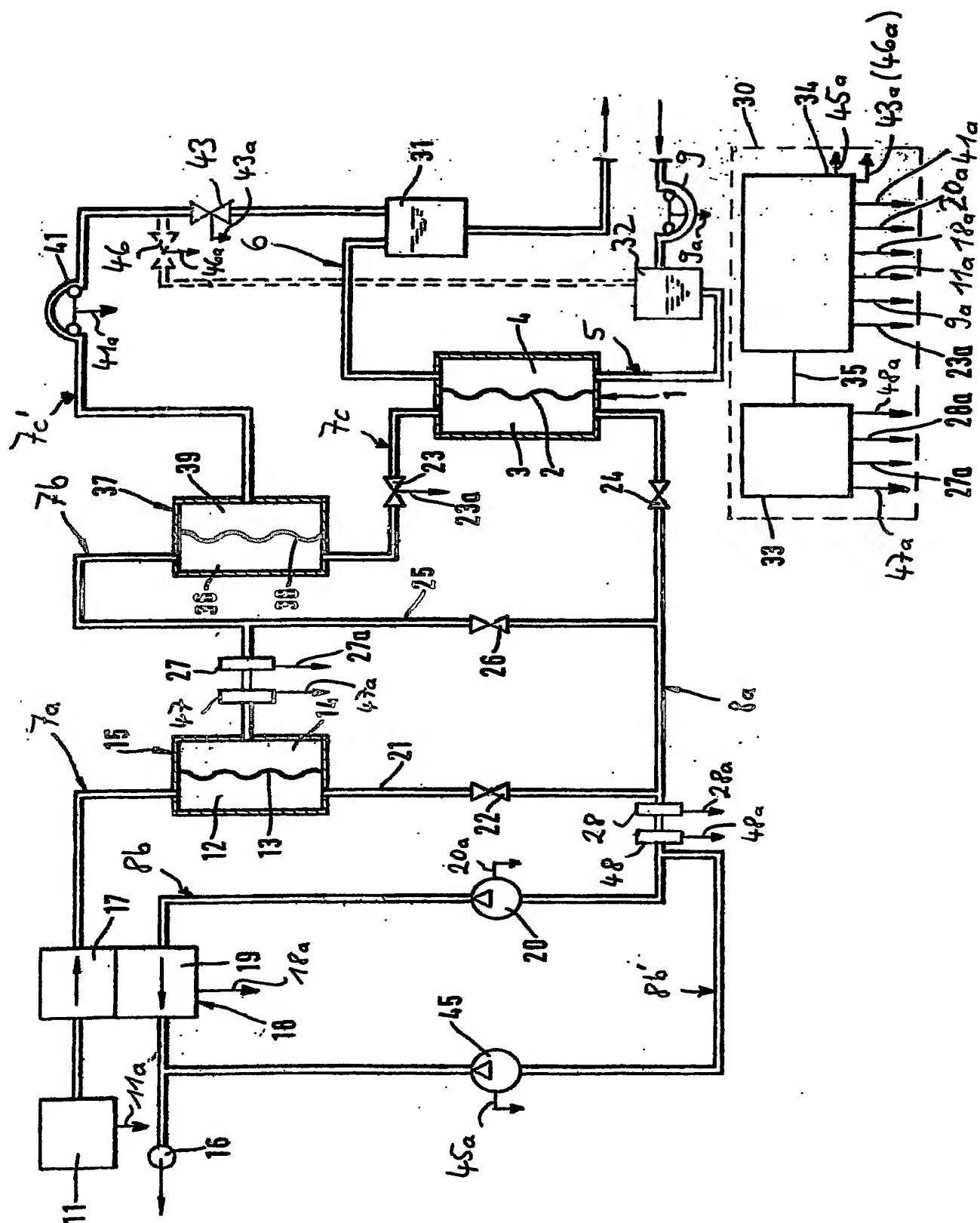
Hinterlegung der veränderten Konzentration C1di2 des ersten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit in der Auswerteeinheit (33),

Messung der veränderten Konzentration C1do2 des ersten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit mit dem ersten abstromigen Sensor (28) und Hinterlegung von C1do2 in der Auswerteeinheit (33) und

Bestimmung der Blutreinigungsleistung L1 auf der Basis der Konzentrationen C1di1, C1do1 und veränderten Konzentrationen C1di2, C1do2 des ersten Stoffes in der frischen und verbrauchten Dialysierflüssigkeit durch die Auswerteeinheit (33).

8. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit (11) die Veränderung der Konzentration C1di stufen- oder bolusförmig durchführt.

9. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner einen mit der Auswerteeinheit (33) verbundenen und an der Dialysierflüssigkeitszuführleitung (7b) gelegenen ersten aufstromigen Sensor (27) zur Messung der Konzentrationen C1di1 und C1di2 in der frischen Dialysierflüssigkeit umfasst.
10. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner einen mit der Auswerteeinheit (33) verbundenen und an der Dialysierflüssigkeitsabführleitung (8a) gelegenen zweiten abstromigen Sensor (48) zur Messung der Konzentration C2do des zweiten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit umfasst.
11. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (33) geeignet ist, auf der Basis der gemessenen Konzentration C2do des zweiten Stoffes in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit und der hinterlegten Konzentration C2di des zweiten Stoffes in der frischen Dialysierflüssigkeit sowie der bestimmten Blutreinigungsleistung L2 des zweiten Stoffes die Konzentration C2bi des zweiten Stoffes in dem der zweiten Kammer (4) zuströmenden Blut zu bestimmen.
12. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Stoff Natrium ist.
13. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Stoff Kalium, Glukose, Kreatinin, Calcium oder Phosphat ist.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61M1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61M B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 5 567 320 A (BENE BERNARD ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) column 5, line 7 - line 54 column 6, line 31 - line 35 column 10, line 5 - line 19; figure 1	1,2,5-9, 12 3,4,10, 11,13
X	US 5 744 031 A (BENE BERNARD) 28 April 1998 (1998-04-28) column 3, line 55 - line 59 column 5, line 19 - column 7, line 39; figure 1 --- -/-	1,2,5,6, 12,13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2004

Date of mailing of the international search report

21/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttcher, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001457

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 110 477 A (KESHAVIAH PRAKASH ET AL) 5 May 1992 (1992-05-05) column 4, line 23 - line 25 column 4, line 67 -column 5, line 55 column 7, line 14 -column 8, line 10; table 1 ----	3,4,13
Y	EP 0 911 043 A (POLASCHEGG HANS DIETRICH DR) 28 April 1999 (1999-04-28) paragraph '0042! - paragraph '0043!; figure 1 ----	10,11
Y	US 6 325 774 B1 (BENE BERNARD ET AL) 4 December 2001 (2001-12-04) column 6, line 39 - line 41 -----	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/001457

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5567320	A	22-10-1996	FR 2713936 A1	23-06-1995
			FR 2713937 A1	23-06-1995
			CA 2138354 A1	18-06-1995
			DE 69406253 D1	20-11-1997
			DE 69406253 T2	09-04-1998
			EP 0658352 A1	21-06-1995
			ES 2109643 T3	16-01-1998
US 5744031	A	28-04-1998	FR 2680976 A1	12-03-1993
			AT 124272 T	15-07-1995
			DE 69203184 D1	03-08-1995
			DE 69203184 T2	18-01-1996
			EP 0532433 A1	17-03-1993
			ES 2076725 T3	01-11-1995
US 5110477	A	05-05-1992	NONE	
EP 0911043	A	28-04-1999	DE 19747360 A1	29-04-1999
			EP 0911043 A1	28-04-1999
			US 6702774 B1	09-03-2004
US 6325774	B1	04-12-2001	CA 2243658 A1	29-02-2000
			FR 2767477 A1	26-02-1999
			AT 255431 T	15-12-2003
			DE 69820170 D1	15-01-2004
			EP 0898976 A1	03-03-1999
			JP 11137669 A	25-05-1999
			US 2001037968 A1	08-11-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001457

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61M1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61M B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 567 320 A (BENE BERNARD ET AL) 22. Oktober 1996 (1996-10-22) Spalte 5, Zeile 7 - Zeile 54	1,2,5-9, 12 3,4,10, 11,13
Y	Spalte 6, Zeile 31 - Zeile 35 Spalte 10, Zeile 5 - Zeile 19; Abbildung 1	
X	US 5 744 031 A (BENE BERNARD) 28. April 1998 (1998-04-28) Spalte 3, Zeile 55 - Zeile 59 Spalte 5, Zeile 19 - Spalte 7, Zeile 39; Abbildung 1	1,2,5,6, 12,13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böttcher, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001457

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	US 5 110 477 A (KESHAVIAH PRAKASH ET AL) 5. Mai 1992 (1992-05-05) Spalte 4, Zeile 23 - Zeile 25 Spalte 4, Zeile 67 - Spalte 5, Zeile 55 Spalte 7, Zeile 14 - Spalte 8, Zeile 10; Tabelle 1 ---	3,4,13
Y	EP 0 911 043 A (POLASCHEGG HANS DIETRICH DR) 28. April 1999 (1999-04-28) Absatz '0042! - Absatz '0043!; Abbildung 1 ---	10,11
Y	US 6 325 774 B1 (BENE BERNARD ET AL) 4. Dezember 2001 (2001-12-04) Spalte 6, Zeile 39 - Zeile 41 -----	13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001457

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5567320	A	22-10-1996	FR 2713936 A1 23-06-1995
			FR 2713937 A1 23-06-1995
			CA 2138354 A1 18-06-1995
			DE 69406253 D1 20-11-1997
			DE 69406253 T2 09-04-1998
			EP 0658352 A1 21-06-1995
			ES 2109643 T3 16-01-1998
US 5744031	A	28-04-1998	FR 2680976 A1 12-03-1993
			AT 124272 T 15-07-1995
			DE 69203184 D1 03-08-1995
			DE 69203184 T2 18-01-1996
			EP 0532433 A1 17-03-1993
			ES 2076725 T3 01-11-1995
US 5110477	A	05-05-1992	KEINE
EP 0911043	A	28-04-1999	DE 19747360 A1 29-04-1999
			EP 0911043 A1 28-04-1999
			US 6702774 B1 09-03-2004
US 6325774	B1	04-12-2001	CA 2243658 A1 29-02-2000
			FR 2767477 A1 26-02-1999
			AT 255431 T 15-12-2003
			DE 69820170 D1 15-01-2004
			EP 0898976 A1 03-03-1999
			JP 11137669 A 25-05-1999
			US 2001037968 A1 08-11-2001